

EVALUACIÓN COSTO-UTILIDAD DEL USO DE LENALIDOMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE (2ª línea)

IP-10-013-056



Octubre 2013



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **lenalidomida (Revlimid®)** para el tratamiento del Mieloma Múltiple (2ª línea) al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Realizado en el marco de un convenio de MERCOSUR con IATS.

Fecha de publicación: Abril 2014.

Expediente de solicitud de incorporación: 2003/2011

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Alicia Alemán Nicolás González-Vacarezza	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Revisión técnica económica:	Steffan F. Stella, Rodrigo Ribeiro	Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, Brasil.
Revisor Clínico:	Eloisa Riva	Profesora Adjunta de la clínica de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Villamil E, Alemán A, Pérez-Galán A. *Evaluación Costo-Utilidad del uso de lenalidomida para el tratamiento de mieloma múltiple (2ª línea).* IP-10-013-056. Octubre, 2013. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria. Dirección General de la Salud. Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
Descripción de las tecnologías evaluadas y alternativas	6
OBJETIVOS	7
Objetivo general.....	7
Objetivo específico.....	7
METODOLOGÍA	7
Estrategia.....	7
Descripción del modelo	8
Población objetivo	8
Perspectiva del estudio.....	8
Intervenciones comparadas.....	9
Horizonte temporal.....	9
Tasa de descuento.....	9
Variables de eficacia y seguridad.....	9
Medidas de efectividad	9
Determinación de los costos.....	9
Análisis de sensibilidad	11
RESULTADOS y DISCUSIÓN	12
Bibliografía	16

RESUMEN

Introducción.

La incorporación de nuevos fármacos en segunda línea de tratamiento del Mieloma Múltiple ha mejorado la perspectiva del paciente. En Uruguay el bortezomib y dexametasona (BOR / DEX) se financian para ciertas situaciones especiales de mieloma múltiple después de que un tratamiento de primera línea ha fallado. La lenalidomida más dexametasona (LEN / DEX) es un tratamiento alternativo con la seguridad y la eficacia demostrada en la misma línea de tratamiento.

Objetivos.

Determinar el costo utilidad de la LEN / DEX frente a BOR en el manejo de mieloma múltiple (MM) en segunda línea desde la perspectiva del sistema de salud uruguayo.

Métodos.

Un modelo de Markov de tres ramas fue desarrollado asumiendo una cohorte homogénea de los pacientes tratados con LEN / DEX, bortezomib o DEX (comparador común). Las etapas de la enfermedad de interés fueron mutuamente excluyentes y evaluadas en ciclos de 1 mes, durante 5 años. El uso de recursos para el diagnóstico y tratamiento de la progresión de la enfermedad y los eventos adversos fueron obtenidos de informes de expertos y los costos se tomaron desde la perspectiva del sistema uruguayo. Los valores de las utilidades fueron obtenidos de los ensayos clínicos. Se realizaron simulaciones de Monte Carlo con tres niveles diferentes de voluntad de pago.

Resultados.

El costo de la lenalidomida fue de 196.000 dólares por 2.137 QALYs siendo el costo del bortezomib 23.000 dólares por 1.273 QALYs. La lenalidomida no es una alternativa rentable en comparación con bortezomib, incluso considerando un costo del medicamento de 3 productos bruto per cápita, el límite máximo de pago generalmente aceptado en el país.

Conclusiones.

Una reducción significativa en el precio de la lenalidomida (70%) es el único parámetro que podría modificar el resultado de esta evaluación económica ya que este es por lejos el principal responsable de los costos.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad hematológica maligna que afecta las células plasmáticas (National Comprehensive Cancer Network 2011). Se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea produciendo inmunoglobulina monoclonal (paraproteína o proteína M). Sus síntomas y características clínicas incluyen dolor óseo, falla renal, susceptibilidad a las infecciones, anemia e hipercalcemia. La detección de la proteína M se realiza por análisis de orina o de suero. La infiltración plasmocitaria se evalúa en médula ósea. Es una enfermedad incurable. La vida del paciente se puede prolongar con quimioterapia en altas dosis y rescate con células madres autólogas. Debido a que la mayoría de las células plasmáticas no se dividen, los agentes citotóxicos dependientes del ciclo celular son de efectividad limitada. Las células producidas en MM tienden a desarrollar resistencia a la medicación (Instituto Nacional de Cancer de los Institutos Nacionales de la Salud de EEUU).

El MM representa el 0.8% de todos los cánceres a nivel mundial equivalente a 86.000 casos anuales en el mundo. La incidencia aumenta con la edad, siendo el 99% de los casos diagnosticados en personas mayores de 40 años. (Langston, y otros, 2009).

En el Uruguay de acuerdo a datos del Registro Nacional del Cáncer para el quinquenio 2002-2006, la tasa ajustada nacional de incidencia de Melanoma es de 2,63/100.000 para los hombres y 2,04/100.000 para las mujeres (total 613 casos en el quinquenio) (Barrios 2010). Se estiman aproximadamente 120 casos nuevos anuales. La supervivencia varía entre 3 años en los casos de MM de alto riesgo (25% del total) a más de 10 años en los casos de riesgo estándar.

El tratamiento del MM en primera línea es a través de la realización del trasplante de médula ósea (para los pacientes que son candidatos al mismo, aproximadamente 30% de nuevos casos) y de lo contrario realizando tratamiento farmacológico con quimioterapia estándar, talidomida o bortezomib, este último administrado por el FNR en condiciones especiales (citogenético de mal pronóstico, fish+ y IRC con creatinina ≥ 2 mg/dl lo que corresponde a aproximadamente 20 a 25% de los nuevos diagnósticos). Cuando se produce la recaída, las posibilidades terapéuticas son Bortezomib (si la recaída se produjo dentro de los 12 meses de un plan convencional que no utilizó Bortezomib o luego de 24 meses de respuesta completa con Bortezomib en 1ª línea, situaciones ambas poco frecuentes*).

El FTM incluye a la talidomida como droga para el tratamiento del MM al igual que la quimioterapia estándar y el FNR financia el Bortezomib en las situaciones ya mencionadas.

Dado que la normativa establece que deben realizarse evaluaciones económicas para evaluar el ingreso de nuevos fármacos al FTM, principalmente cuando los medicamentos son de alto costo, se

realizó una evaluación costo-utilidad del uso de lenalidomida para el tratamiento del mieloma multiple, desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud.

Descripción de las tecnologías evaluadas y alternativas

La Lenalidomida ((RS)-3-(4-amino-1-oxo-3H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione) es un derivado de la Talidomida donde se ha introducido un grupo amino.

Esta clase de sustancias pertenece a la clase de sustancias IMiDs® (immunomodulatory drugs), agentes activos que puedan modular el sistema inmunológico. Las IMiDs® son compuestos derivados de la Talidomida que con una eficacia igual o mayor tienen muchos menos efectos secundarios.

El mecanismo de acción de la Lenalidomida aún presenta algunos aspectos por aclarar. Sin embargo se sabe que la sustancia actúa en diferentes áreas. Las propiedades inmunomoduladoras y antiangiogénicas, impiden la formación de vasos sanguíneos en el tumor, lo cual redundaría en una reducción en la disponibilidad de nutrientes para las células cancerosas. La Lenalidomida también actúa de forma y manera directas contra las células tumorales retrasando su crecimiento.

Se indica asociado a dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple en aquellos pacientes a los que no se les puede realizar trasplante de médula ósea o no responden, presentan intolerancia o contraindicaciones a otros medicamentos que se emplean habitualmente en esta enfermedad, como la Talidomida o el Bortezomib.

El Bortezomib inhibe los proteasomas, lo que provoca que en la célula tumoral haya muchas señales que se anulan mutuamente o bien que no se produzcan estas señales. Esto a su vez conduce a una inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de nuevos vasos sanguíneos, a la muerte (apoptosis) de las células tumorales y a la inhibición de la interacción con las células del tejido conjuntivo de la médula ósea.

Los efectos secundarios más frecuentes en los estudios clínicos con Velcade® fueron, de forma moderada, cansancio, malestar, debilidad, náuseas, diarrea, pérdida de apetito y estreñimiento.

La Talidomida puede inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos y podría actuar también sobre el sistema inmunológico. Los datos existentes hasta el momento indican una respuesta al tratamiento con Talidomida en hasta un 40% de los pacientes tratados previamente. En pacientes recién diagnosticados, la combinación de Talidomida y dexametasona conduce a remisiones en alrededor de un 60% de los pacientes, y la combinación de Talidomida, dexametasona y melfalán en hasta un 80% (Srkalovic y cols, 2002).

OBJETIVOS

Objetivo general

Asesorar sobre la inclusión de lenalidomida al Formulario Terapéutico de Medicamentos, para el tratamiento del MM.

Objetivo específico

Determinar la costo-utilidad del uso de lenalidomida para el tratamiento del MM en segunda línea comparado con las alternativas terapéuticas.

METODOLOGÍA

Estrategia

Se realiza una revisión de evaluaciones económicas que evaluarán el uso de lenalidomida para el tratamiento del MM. En caso de identificar evaluaciones económicas de buena calidad, y de ser posible, las mismas son adaptadas o modificadas considerando el contexto nacional. En caso contrario, se procede a desarrollo completo de la evaluación. Para la búsqueda de evaluaciones económicas se utiliza las bases Centre for Reviews and Dissemination de The University of York¹, La Biblioteca Cochrane² y PubMed³.

Los modelos son revisados por expertos clínicos en el área de forma que guarden concordancia con la práctica clínica en nuestro país. Sin embargo, debe considerarse que los modelos de evaluación económica indefectiblemente son una simplificación, y por tanto no tienen como objetivo representar todas las posibles variantes que suceden en la práctica clínica.

La búsqueda de evaluaciones económicas identificó una evaluación costo-utilidad realizada para lenalidomida por Brown *et al* (2012) en Inglaterra y Gales, la cual fue realizada desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido. Este estudio determinó un costo incremental de 30.000 libras/qualy comparado con Dexametasona.

Se encontró también un estudio costo utilidad para Bortezomib comparado con Lenalidomida realizado por Hornberg *et al* (2010) en Suecia.

¹ <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

² <http://www.thecochranelibrary.com>

³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Descripción del modelo

El modelo para evaluar la costo-utilidad de las intervenciones fue desarrollado en el software TreeAge Pro 2011. El MM es un neoplasma de comportamiento evolutivo particular que hace posible considerarlo una enfermedad crónica por lo que fue utilizado un modelo de Markov, considerando que los pacientes cursan la enfermedad por estados de salud bien definidos y mutuamente excluyentes, los cuales son evaluados en ciclos de 1 mes por 5 años. El modelo asume una cohorte homogénea de pacientes, los cuales inician tratamiento con lenalidomida+dexametasona, bortezomib o dexametasona + tratamiento de soporte. Una vez que se produce una recaída, el paciente entra en tratamiento de soporte (ya que no existen de acuerdo a las guías nacionales tratamientos en 3ª línea bien definidos).

Por otro lado, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico o simulación de Monte Carlo donde fue calculada para las tres estrategias la probabilidad de ser costo efectiva respecto al tratamiento soporte, considerando tres niveles límite de ICER a pagar. Estos valores límites, denominado en inglés willingness to pay, es el valor que un país considera adecuado pagar por un QALY adicional. El grupo CHOICE de la Organización Mundial de la Salud ha sugerido que una estrategia con un ICER menor a un PBI per cápita es altamente costo efectiva, entre uno y tres PBI per cápita es costo efectiva, y mayor a tres PBI per cápita es no costo efectiva (http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/).

Población objetivo

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MM y que han recaído o no respondido a una primera terapéutica antineoplásica.

No se consideró que los pacientes hubieran recibido un tratamiento previo con talidomida en el escenario de que la primera línea de tratamiento es o el trasplante de medula ósea o el uso de Melfalan + quimioterapias varias

Perspectiva del estudio

La evaluación costo-utilidad fue realizada desde la perspectiva del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). No fue considerada la perspectiva social por diferentes motivos, lo cual tiene una fundamentación y discusión por fuera de los objetivos de este documento.

Intervenciones comparadas

Se realiza la comparación entre Bortezomib, dexametasona + tratamiento soporte y lenalidomida + dexametasona. La estrategia de tratamiento con dexametazona +tratamiento soporte sirve únicamente en el modelo como comparador común dado que no es una terapia a utilizar en la practica clínica. La talidomida no fue incluida en el modelo ya que no se encontró un ensayo controlado que no demostró que fuera mejor que la dexametasona en el tratamiento en 2ª línea de MM.

Horizonte temporal

60 meses

Tasa de descuento

La tasa de descuento utilizada fue de 5% en el caso base, si bien en el análisis de sensibilidad incluyeron valores entre 0% y 10%. Los descuentos fueron aplicados a los costos y utilidades futuras.

Variables de eficacia y seguridad

Sobrevida global, sobrevida libre de progresión

Complicaciones (insuficiencia renal, fracturas, dolor crónico, citopenia, polineuropatia, trombosis)

Medidas de efectividad

Años de vida ajustados por calidad

Determinación de los costos

Los costos fueron calculados para cada estado de salud, considerando únicamente los costos directos de atención. Para esto fue elaborada una lista de todos los posibles servicios e insumos (incluyendo todos los costos medicamentosos) que utiliza un paciente con artritis psoriásica. Luego, para cada estado de salud fueron seleccionados los servicios e insumos que consume cada tipo de paciente con la respectiva frecuencia de uso. Los costos de servicios asistenciales y de medicamentos fueron obtenidos de la información aportada por los clínicos consultados y la Unidad Centralizada de Adquisiciones del Ministerio de Economía y Finanzas (UCA). Si bien los datos de la UCA son precios a los cuales el Estado compra determinados servicios y productos, estos generalmente no difieren significativamente entre instituciones. De todas formas, en los análisis de sensibilidad fue evaluada la influencia de variaciones en estos costos respecto a los resultados de la evaluación económica. Los costos o precios de más de un año de antigüedad fueron actualizados por el índice de precios al

consumo (IPC) para la división salud. Los precios obtenidos de la UCA se actualizaron mediante ajuste paramétrico, el cual contempla la variación del IPC y la cotización del dólar.

En la tabla 1 se incluyen las variables consideradas para el caso base.

Tabla 1. Variables incluidas en el modelo para el caso base.

Variable	Media	Fuente
Horizonte temporal (años)	5	---
Tasa de descuento anual (%)	5	Directrices MERCOSUR
Costo mensual lenalidomida (\$U) ¹	199.018	Laboratorio solicitante (Exp. N° 2003/2011)
Costo mensual bortezomib (\$U) ¹	34.173	Fondo Nacional de Recursos
Costo mensual seguimiento para paciente sin progresión (\$U) ²	7.238	Unidad Centralizada de Adquisiciones y fuentes confidenciales
Costo mensual seguimiento para paciente en progresión (\$U) ²	18.156	Unidad Centralizada de Adquisiciones y fuentes confidenciales
Costos tratamiento eventos adversos lenalidomida (\$U) ^{1,3}	6.729	Unidad Centralizada de Adquisiciones y fuentes confidenciales
Costos tratamiento eventos adversos bortezomib (\$U) ^{1,3}	1.644	Unidad Centralizada de Adquisiciones y fuentes confidenciales
Costos tratamiento eventos adversos dexametasona (\$U)	1.480	Unidad Centralizada de Adquisiciones y fuentes confidenciales
Utilidad paciente sin progresión	0,81	Eur J Cancer. 2004 May;40(8):1159-69. PMID: 15110879
Utilidad paciente en progresión	0,64	Eur J Cancer. 2004 May;40(8):1159-69. PMID: 15110879
DECREMENTO DE UTILIDADES:		
Neutropenia	0,145	PMID: 17335308
Trombocitopenia	0,310	PMID: 16967055
Trombosis venosa profunda	0,150	Mathias, S.D. et al. A healthrelated quality of life measure in patients with deep vein thrombosis: a validation study. Drug Inf. J. 33, 1173–1187 (1999)
Polineuropatía	0,650	PMID: 12453967

¹ Costo promedio por ciclo mensual calculado de la tabla de costos que utiliza el modelo.

² Incluye tratamiento estándar.

³ Los costos de los eventos adversos son ponderados por frecuencia de pacientes y temporal.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para el cual fueron definidas las distribuciones de cada parámetro del modelo (Tabla 2). Estos parámetros fueron utilizados para correr 54.000 simulaciones de Monte Carlo, las cuales evaluaron el impacto en los resultados de la incertidumbre de los parámetros de costos, utilidades y probabilidades de transición. En la tabla 2 se incluyen los parámetros usados para el análisis de sensibilidad.

Tabla 2. Distribución y parámetros utilizados para realizar los análisis de sensibilidad probabilístico y determinístico.

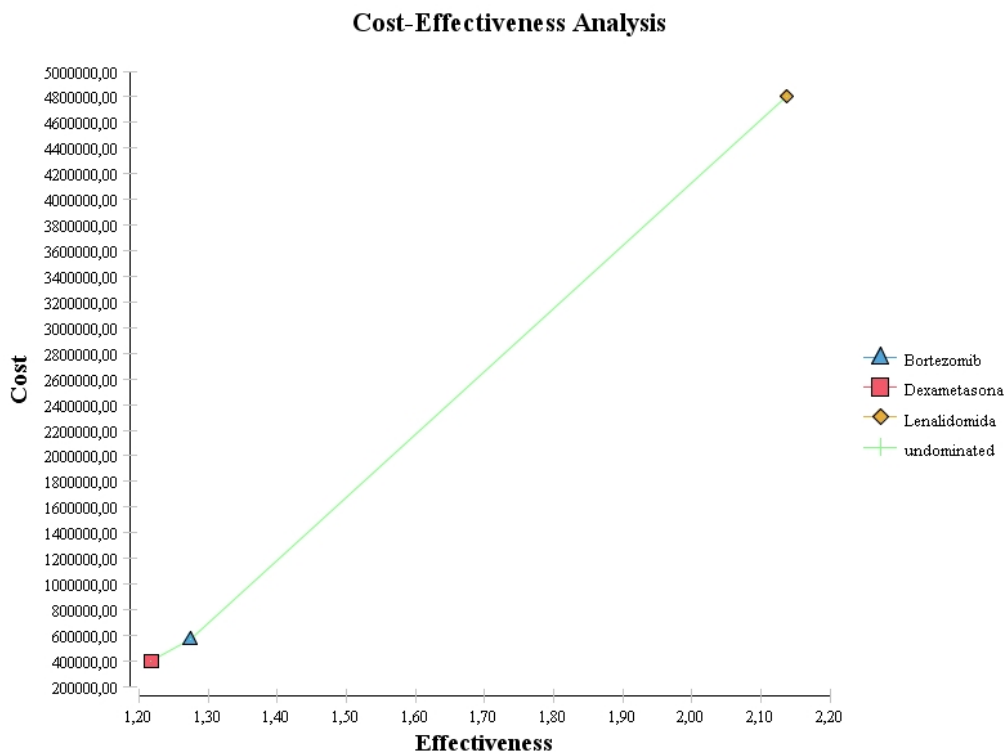
VARIABLE	DISTRIBUCIÓN	PARÁMETROS
Utilidad paciente sin progresión	Gama	Media = 0,81 Desviación estándar = 0,019
Utilidad paciente en progresión	Gama	Media = 0,64 Desviación estándar = 0,053
Tasa de descuento anual (%)	Uniforme	0-10%
Costo mensual lenalidomida (\$U) ¹	Triangular	±50%
Costo mensual bortezomib (\$U) ¹	Triangular	±50%
Costo mensual seguimiento para paciente sin progresión (\$U) ²	Triangular	±50%
Costo mensual seguimiento para paciente en progresión (\$U) ²	Triangular	±50%
Costos tratamiento eventos adversos lenalidomida (\$U) ^{1,3}	Triangular	±50%
Costos tratamiento eventos adversos bortezomib (\$U) ^{1,3}	Triangular	±50%
Costos tratamiento eventos adversos dexametasona (\$U)	Triangular	±50%

RESULTADOS y DISCUSIÓN

Tabla 3. Resultado de la evaluación costo-utilidad para el caso base.

Estrategia	Costo (USD)	AVACs	RCEI (USD)
Dexametasona	16.316	1,218	---
Bortezomib	23.193	1,274	121.971
Lenalidomida	196.083	2,137	200.487

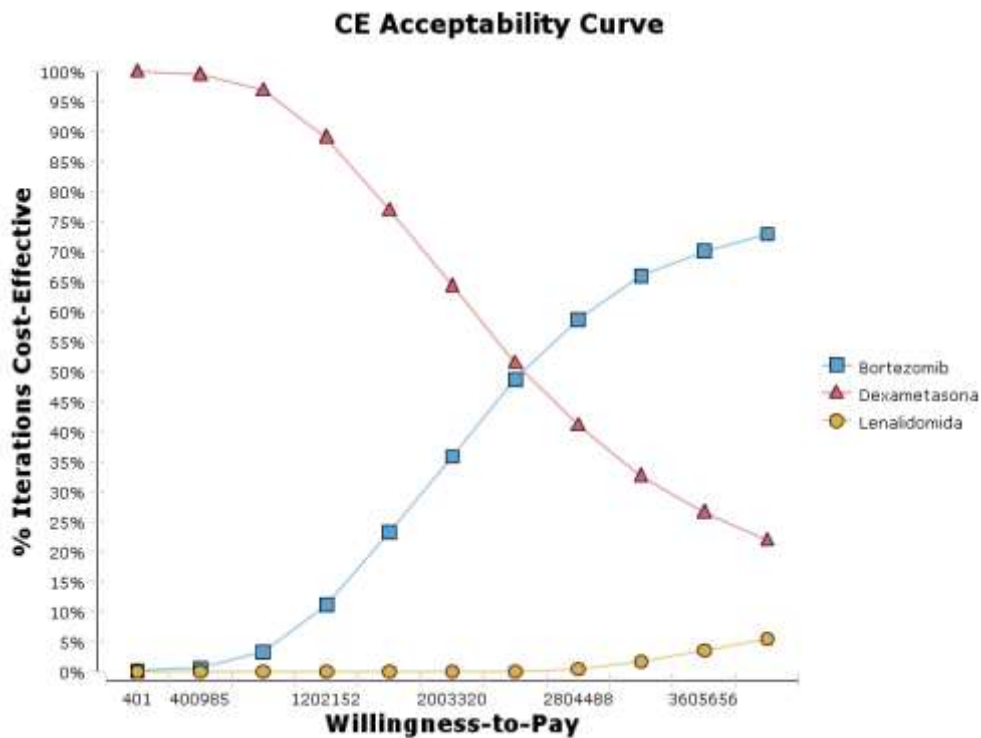
AVACs: años de vida ajustados por calidad; RCEI: relación costo-utilidad incremental; USD: dólares de Estados Unidos con cotización de venta de \$U 24,5 por dólar. RCEITs: RCEI de cada tratamiento respecto al tratamiento soporte.



Los resultados obtenidos no concuerdan con la evaluación económica de Brown et al 2012, respecto a los años de vida incrementales de la estrategia lenalidomida más dexametasona respecto a dexametasona en monoterapia (2,2 versus 0,92 AVACs). Esto se pueden deber a una diferencia en el horizonte temporal de ambos modelos, definido en 30 años por Brown et al y en 5 años para esta evaluación, lo que puede resultar en una subestimación de los beneficios del tratamiento con lenalidomida. Sin embargo, debe considerarse que la evidencia de los ensayos controlados tiene un

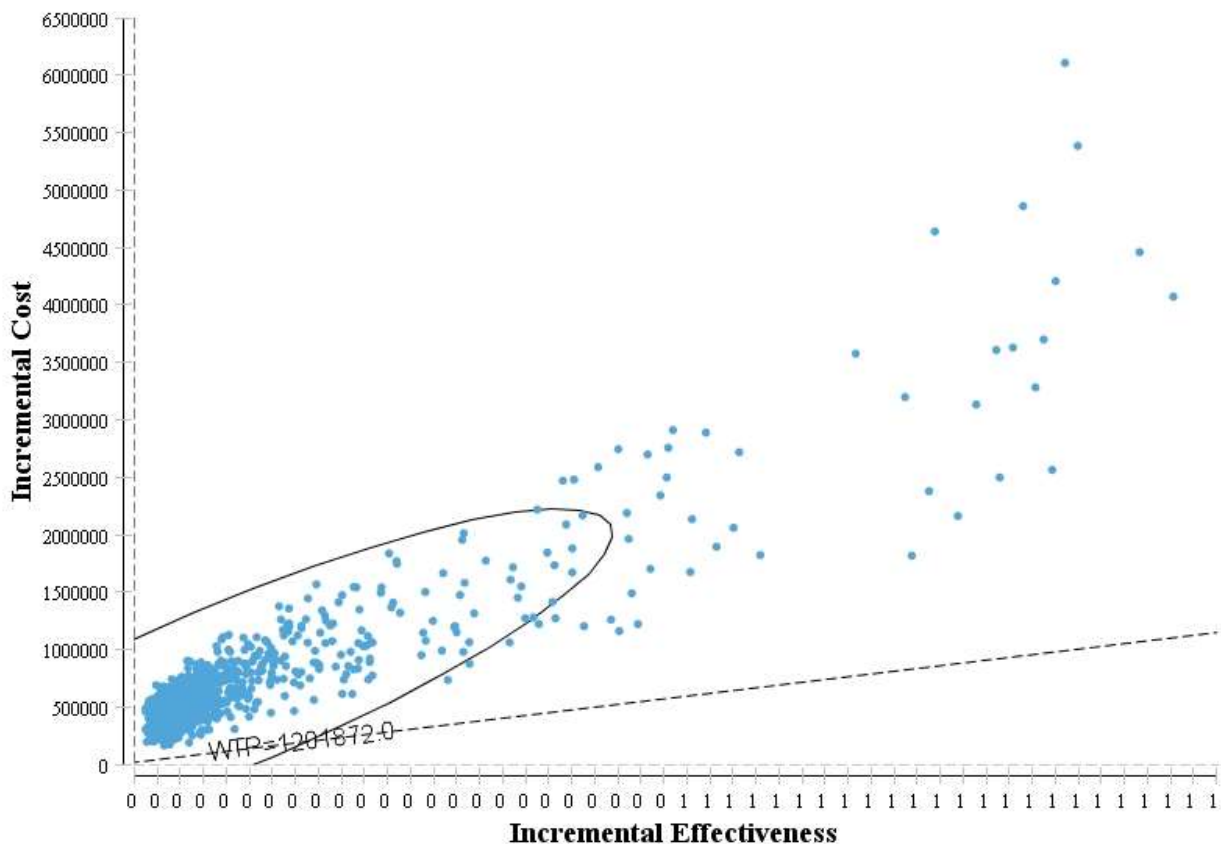
seguimiento máximo de 24 meses, por lo que se debieron estimar datos de progresión y sobrevida mediante una función exponencial para un periodo de tiempo significativo (hasta 5 años). Realizar una estimación por un periodo de tiempo mayor puede implicar una incerteza importante en datos que son desconocidos, por lo que se prefirió acotar el horizonte temporal en concordancia con la evidencia disponible.

PIB de Uruguay según Banco Mundial: USD 16.352 => \$U 400.624 (29/09/2014)



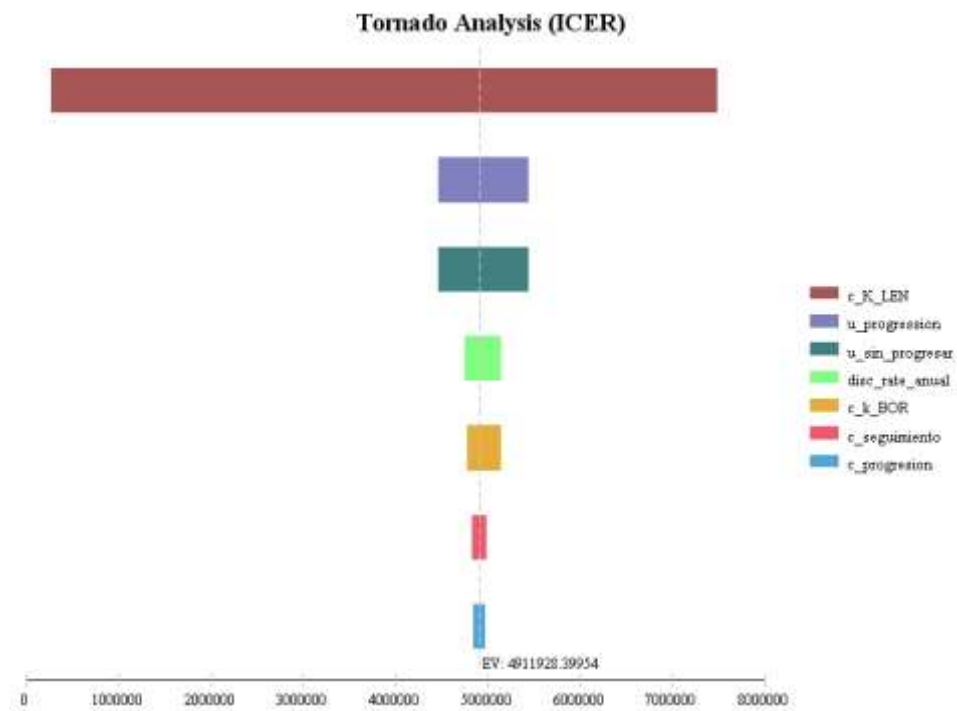
La curva de aceptabilidad muestra que incluso con un límite aceptable a pagar de 10 veces el PIB per cápita de Uruguay, lenalidomida no resulta en una estrategia costo-efectiva respecto a bortezomib o tratamiento estándar.

Incremental Cost-Effectiveness, Lenalidomida v. Bortezomib



El gráfico de resultados del análisis de sensibilidad probabilístico muestra que lenalidomida tiene probabilidades nulas de ser una estrategia costo-efectiva respecto a bortezomib, considerando un límite aceptable a pagar de tres PIB per cápita.

El precio de compra sin impuestos de lenalidomida (REVLIMID®) es la variable que más influye en el resultado de la evaluación, seguida por la utilidad del estado de salud con la enfermedad en progresión (figura abajo). Debe notarse que en las variaciones de los parámetros ensayadas, el precio de compra de REVLIMID® es la única variable que puede modificar la conclusión respecto a la costo-efectividad, si se considera tres veces el PIB per cápita como límite aceptable a pagar. En este sentido, para que el tratamiento con lenalidomida resulte en una estrategia costo-efectiva respecto al bortezomib, el precio de REVLIMID® debería ser un 70% menor al indicado en el expediente de solicitud, si se consideran tres veces el PIB per cápita como límite aceptable a pagar.



La evaluación muestra que la inclusión de lenalidomida a la cobertura del Sistema de Salud no es una estrategia costo-efectiva para tratar esta población de pacientes. En este contexto, resulta más favorable ampliar la cobertura del tratamiento con bortezomib que incluir la lenalidomida en el FTM. Sin embargo, una reducción significativa del entorno del 70% en el precio de compra de medicamentos conteniendo lenalidomida puede modificar la conclusión de esta evaluación económica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rajkumar SV, Dispenzieri A. Multiple myeloma and related disorders. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2013:chap 104.
2. National Cancer Institute: PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment. Bethesda, Md: National Cancer Institute. Date last modified: March 12, 2014. Available at:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional>. Consultado el 2/1/2015.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 2.2013. Available at:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Consultado el 27/3/2014.
4. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:25-35. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3_2.
5. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. Available online Exit Disclaimer. Consultado en diciembre 2014.
6. Langston A. and Francis D. Epidemiology of Multiple Myeloma. In *Myeloma Therapy: Pursuing the Plasma Cell*. Sagal Lonial Ed. Humana Press (Atlanta) 2008.
7. Barrios E, Vassallo J, Alonso R, Garau M, Musetti C. III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2010. 119p.: ilus. ISBN 978-9974-8157-3-5.
8. American Cancer Society. Mieloma Múltiple. Available at :
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002313-pdf.pdf>. Consultado enero 2015.
9. Formulario terapéutico de medicamentos . Ministerio de Salud Pública. Accesible en:
<http://www.msp.gub.uy/publicaci%C3%B3n/formulario-terap%C3%A9utico-de-medicamentos>. Consultado en diciembre 2014.
10. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento del mieloma múltiple con Bortezomib. 2010. Accesible en:
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_mmultiple_bortezomib.pdf Consultado en diciembre 2014.

11. Villamil E, Alemán A, Diaz L, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad de Lenalidomida en el mieloma multiple en recaída. IP-11-011-017, 2012. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay (de circulación interna).
12. Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan L, Lothgren M. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. 2010. *European Journal of Haematology* 85: 484–491.
13. Brown E, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ*. DOI 10.1007/s10198-012-0395-6
14. Dimopoulos M y cols. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2123-32. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Jul 30;361(5):544. PMID: 18032762
15. Dimopoulos M y cols. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3807-14. PMID: 20564094
16. Weber DM y cols. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2133-42. PMID: 18032763
17. CHOICE-WHO. (http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/) Consultado diciembre 2014.
18. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Robak T, Hajek R, Liebisch P, Goranov S, Hulin C, Bladé J, Caravita T, Avet-Loiseau H, Moehler TM, Pattou C, Lucy L, Kueenburg E, Glasmacher A, Zerbib R, and Facon T. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012;97(5):784-791. doi:10.3324/haematol.2011.044271
19. Garrison LP Jr(1), Wang ST, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K, Korves C, Dhawan R, Cakana A, van de Velde H, Corzo D, Duh MS. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the U.S. with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment. *Oncologist*. 2013;18(1):27-36. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0380. Epub 2013 Jan 8